

# Pengaruh Ritma Circadian Terhadap Produksi Volatile Sulfur Compounds (VSC) Oral

Supriatno

Bagian Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada  
Jl Denta no 1 Sekip Utara Yogyakarta, e-mail: pridentagama\_oncolog@yahoo.com

## ABSTRAK

Volatile sulfur compounds (VSCs) oral dihasilkan dari produk putrifikasi mikroba gas hidrogen sulfida ( $H_2S$ ), metil merkaptan ( $CH_3SH$ ) dan dimetil sulfida [ $(CH_3)_2S$ ] yang merupakan gas utama penyebab halitosis. Ritma circadian mempunyai pengaruh terhadap fungsi beberapa organ tubuh termasuk sekresi saliva, produksi hormon, fungsi sistem tubuh, dan aktivitas mikroorganisme. Penelitian bertujuan menguji pengaruh ritma circadian terhadap produksi VSC oral yang diukur menggunakan OralChroma portable. Penelitian dilakukan dengan mengukur gas VSC individu yang sama pada pagi, siang dan malam hari di laboratorium riset terpadu FKG UGM. Hasil pengukuran  $H_2S$ ,  $CH_3SH$  dan  $(CH_3)_2S$  diuji menggunakan analisis statistik Anava dua jalur dilanjutkan uji LSD dan uji korelasi Pearson dengan derajat kemaknaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang sangat bermakna antara produksi gas  $H_2S$ ,  $CH_3SH$  dan  $(CH_3)_2S$  dengan waktu pengukuran (efek circadian) ( $p=0,000$ ). Perbedaan sangat bermakna diketahui pula pada pengukuran gas  $H_2S$  dan  $(CH_3)_2S$  antara pagi, siang dan malam ( $p=0,01$  dan  $p=0,00$ ), serta pengukuran gas  $CH_3SH$  siang dan malam ( $p=0,006$ ), tetapi tidak pada  $CH_3SH$  pagi hari ( $p=0,061$ ). Produksi gas  $H_2S$  tertinggi diketahui pada pagi hari (mean 1,198 ng/10 ml),  $CH_3SH$  pada malam hari (mean 0,099 ng/10 ml), dan  $(CH_3)_2S$  pada siang hari (mean 1,216 ng/10 ml). Kekuatan hubungan pengukuran antara ke tiga gas dengan efek circadian diketahui sebesar  $r=0,738$ . Disimpulkan bahwa ritma circadian berpengaruh terhadap produksi VSCs oral. Produksi gas  $H_2S$  dan  $(CH_3)_2S$  berbeda antara pagi, siang dan malam hari, sedangkan produksi gas  $CH_3SH$  berbeda hanya pengukuran siang dan malam hari. Produksi gas  $H_2S$  tertinggi diketahui pada pagi hari, gas  $CH_3SH$  pada malam hari, dan gas  $(CH_3)_2S$  pada siang hari.

Maj Ked Gi. Juni 2013; 20(1): 14 - 20.

**Kata kunci:** VSC, halitosis, ritma circadian, OralChroma

**ABSTRACT: The Effect Of Circadian Rhythm To Oral Volatile Sulfur Compounds Production.** Oral volatile sulfur compound (VSC) is produced from microbial purification of hydrogen sulfide ( $H_2S$ ), methyl mercaptan ( $CH_3SH$ ) and dimethyl sulfide [ $(CH_3)_2S$ ] gases. They are the main gases that cause halitosis. Circadian rhythm influenced the function of several organs of the human body including salivary secretion, hormone production, the body's systems function, and activity of microorganisms. The purpose of this research is to examine the influence of circadian rhythm to oral VSC production measured by using a portable Oral Chroma. The research was carried-out by measuring the individual VSC gases in the morning, afternoon and evening at the integrated research laboratory, Faculty of Dentistry, UGM. Gases of  $H_2S$ ,  $CH_3SH$  and  $(CH_3)_2S$  were tested by two-way ANOVA followed by Post-hoc LSD and Pearson correlation test with 95% significance level. The results showed the positive significant differences among the production of  $H_2S$ ,  $CH_3SH$  and  $(CH_3)_2S$  with circadian time ( $p=0.000$ ). Highly significant difference was also detected in amount of  $H_2S$  and  $(CH_3)_2S$  gases in the morning, afternoon and evening ( $p=0.01$  and  $p=0.00$ ), as well as the amount of  $CH_3SH$  gas in the afternoon and night ( $p=0.006$ ), but not in amount of  $CH_3SH$  gas in the morning ( $p=0.061$ ). The highest production of  $H_2S$  gas was known in the morning (mean 1.198 ng/10 ml),  $CH_3SH$  gas was detected in the night (mean 0.099 ng/10 ml), and  $(CH_3)_2S$  gas was observed in the afternoon (mean 1.216 ng/10 ml). The strength of relationship among amount of three gases with circadian effects was  $r = 0.738$ . It is concluded that circadian rhythm markedly influences the production of oral VSCs.  $H_2S$  and  $(CH_3)_2S$  gases production were significantly different among in the morning, afternoon and evening. However, amount of  $CH_3SH$  gas production was significantly different only in the afternoon and the night. The highest gas production of  $H_2S$ ,  $CH_3SH$ , and  $(CH_3)_2S$  was observed in the morning, in the night, and in the afternoon, respectively.

Maj Ked Gi. Juni 2013; 20(1): 14 - 20.

**Keywords:** VSC, halitosis, circadian rhythm, oral chroma

## PENDAHULUAN

Halitosis merupakan masalah yang sering ditemukan di masyarakat dan umumnya berhubungan dengan kondisi oral seperti kondisi kebersihan mulut yang buruk dan kondisi periodontal.<sup>1</sup> Halitosis dihasilkan dari asam amino produk metabolisme mikroba dalam debris lokal.<sup>2</sup> Terdapat beberapa senyawa utama yang berkontribusi langsung terhadap bau mulut, yang dikenal dengan nama *volatile sulfur compounds* (VSCs). Kandungan gas utama dalam VSCs termasuk hydrogen sulfide ( $H_2S$ ), metal merkaptan ( $CH_3SH$ ) dan dimetil sulfida [ $(CH_3)_2S$ ].<sup>3</sup> Selain itu, metilamin, dimetilamin, asam propionik, asam butirat, indol, skatol, merkaptol dan kadaverin telah dilaporkan dapat menyebabkan halitosis.<sup>4</sup> Klasifikasi halitosis menurut Miyazaki dkk.,<sup>5</sup> dan Yaegaki dkk.,<sup>6</sup> dikategorikan sebagai halitosis murni (*genuine*), pseudohalitosis dan halitophobia. Halitosis murni (*genuine*) merupakan halitosis yang dapat disubklasifikasi menjadi halitosis fisiologis atau patologis. Halitosis patologis dapat disubklasifikasi menjadi halitosis patologis oral atau non oral, umumnya disebabkan oleh penyakit periodontal.<sup>7</sup> Jika subyek merasakan bau mulut, tetapi pemeriksaan klinik tidak ditemukan adanya halitosis, maka pertimbangan diagnosisnya adalah pseudohalitosis. Subyek dengan pseudohalitosis memerlukan konseling, edukasi dan informasi mengenai keadaan fisik halitosisnya. Halitophobia dikarakteristikan dengan subyek yang sangat percaya (*persistent*) bahwa dirinya menderita halitosis walaupun telah dilakukan perawatan dan konseling. Kondisi subyek dengan halitosis patologis non-oral dan halitophobia wajib dirujuk ke dokter spesialis.<sup>8</sup>

*Volatile sulfur compound* mempunyai konsekuensi patologis sebagai hasil penetrasi dan degradasi metabolisme sel dan sintesis kolagen jaringan oral.<sup>9</sup> Fraksi volatile mengandung amonia sebagai hasil pembusukan mikroba mulut yang dapat menyebabkan halitosis. Tingkat halitosis subyek dapat ditentukan dengan beberapa metoda termasuk tes organoleptik, gas kromatografi dan monitoring amonia. Sampai saat ini, tes halitosis yang banyak digunakan adalah tes monitoring amonia menggunakan *portable machine* OraChroma.<sup>10</sup> Hasil pengukuran produksi gas VSC berbeda antara

satu kondisi dengan kondisi lainnya. Level VSC akan berubah drastis sesuai dengan saat makan dan menyikat gigi. Level VSC paling tinggi terdeteksi pada awal pagi/subuh dan secara signifikan berkurang setelah makan, serta akan naik kembali sampai waktu makan berikutnya.<sup>11</sup>

*Circadian* merupakan proses biologi yang berhubungan dengan ritma tubuh manusia. Ritma tersebut dikendalikan oleh jam *circadian* (*circadian clock*) yang telah banyak diobservasi secara luas untuk tumbuhan, hewan, jamur dan bakteri. Istilah *circadian* berasal dari bahasa Latin: “Circa” yang berarti “sekitarnya”, dan “diem atau dies” berarti “hari”. Walaupun ritma *circadian* bersifat endogen dan berkelanjutan, efek *circadian* dapat disesuaikan dengan lingkungan lokal.<sup>12</sup> Ritma *circadian* mempunyai pola yang jelas pada temperatur tubuh, aktivitas gelombang otak, produksi hormon, regenerasi sel, dan aktivitas biologi lainnya.<sup>13</sup> Ritma *circadian* mempunyai pengaruh pula terhadap proses hemodinamik dan fungsi ginjal,<sup>14,15</sup> hormon endokrin dan paratiroid,<sup>16</sup> dan aktivitas mikrobiologi oral.<sup>17</sup> Berdasarkan hasil laporan tersebut, maka pada penelitian ini akan dilakukan pengukuran produksi VSC berdasarkan ritma *circadian*, yaitu pengukuran pagi hari jam 08.00-09.00 WIB, siang hari jam 13.00-14.00 WIB, dan malam hari 18.00-19.00 WIB, dengan subyek mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi UGM. Diharapkan hasil penelitian ini dapat menentukan gas-gas apa saja yang tinggi diproduksi pada pagi, siang dan malam hari.

Tujuan penelitian adalah menguji pengaruh ritma *circadian* terhadap produksi VSC oral yang diukur menggunakan alat *OralChroma portable*.

## METODE PENELITIAN

Sebelum dilaksanakan pengujian terhadap semua sampel penelitian dilakukan pembuatan perijinan penelitian terhadap manusia (*ethical clearance*) dan surat persetujuan turut berpartisipasi dalam penelitian ini (*inform concern*). Pengukuran kadar halitosis melalui uji komponen gas VSC ( $H_2S$ ;  $CH_3SH$ ;  $(CH_3)_2S$ ) dilakukan menggunakan OralChroma (*OralChroma™ portable*; MS-Halimeter E; Interscan Corp, Chatsworth, USA) pada pagi hari

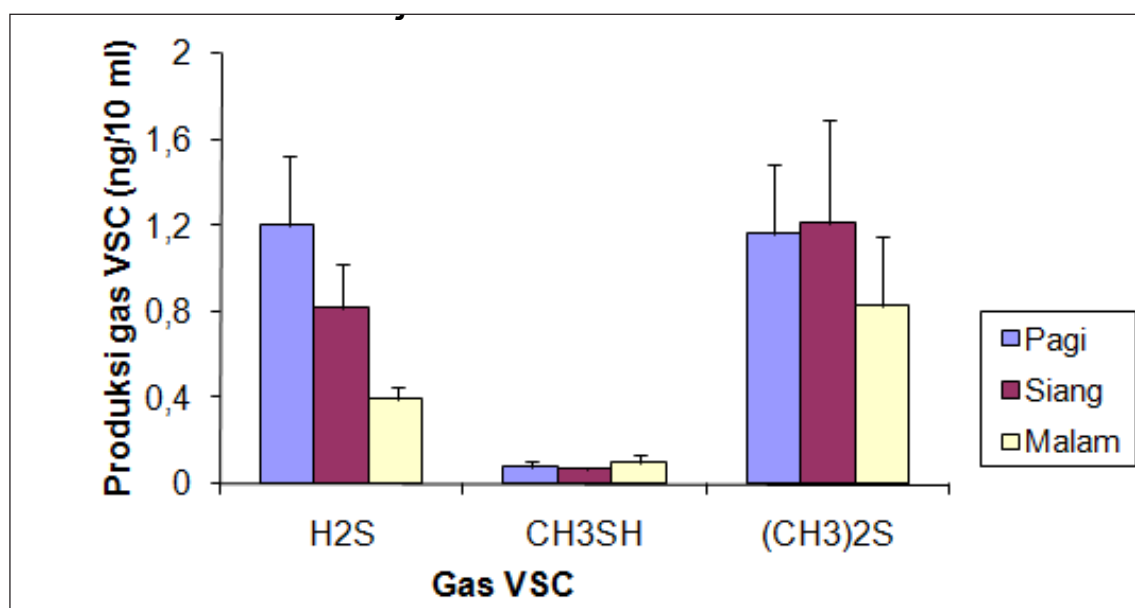
jam 08.00-09.00 WIB, siang hari jam 13.00-14.00 WIB, dan malam hari jam 19.00-20.00 WIB, pada 35 mahasiswa co-ass yang menjalani stase di bagian Oral Medicine FKG UGM, berumur 20-30 tahun. Mesin OralChroma dinyalakan 30 menit sebelum dilakukan pengujian. Semua subyek penelitian didudukkan dengan santai selama 10 menit sebelum dilakukan pengukuran dan diberi penjelasan jalannya pengukuran. Sduit injeksi plastik tanpa jarum (Terumo, Philipines) dimasukkan mulut dan didorong ke arah belakang tanpa mengenai lidah dan dinding faring, kemudian sduit injeksi dipegang dengan bibir atas dan bawah. Secara perlahan-lahan tarik ujung sduit untuk mengambil udara di mulut kemudian di hembuskan lagi. Aktivitas ini dilakukan sebanyak tiga kali sebelum mengambil udara/gas di mulut untuk pengukuran. Jika sduit injeksi basah, dikeringkan dengan tissue (See-U, Green value, Suparma Tbk, Surabaya, Indonesia). Selanjutnya sduit injeksi diberi jarum (MS-Halimeter E; Interscan Corp, Chatsworth, USA) dan segera dimasukkan ke dalam inlet mesin OralChroma dengan menekan *plunger*. Pengukuran gas VSC akan dimulai secara otomatis. Hasil pengukuran kadar VSC akan tampak dilayar monitor setelah 8 menit pengukuran dimulai. Hasil pengukuran gas VSC memakai satuan

ng/10 ml. Skala pengukuran halitosis menggunakan OralChroma™ *portable* menurut Suzuki dkk.,<sup>18</sup> adalah sebagai berikut: Hidrogen sulfida ( $H_2S$ ):  $>1,5\text{ng}/10\text{ml}$ ; Metil merkaptan ( $CH_3SH$ ):  $>0,5\text{ng}/10\text{ml}$ ; dan Dimetil sulfida [ $(CH_3)_2S$ ]:  $>0,2\text{ng}/10\text{ml}$ . Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji ANAVA dua jalur dilanjutkan uji Post Hoc (LSD) dengan derajat kemaknaan 95%. Analisis data dilakukan menggunakan program software SPSS 16.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

## HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian mengenai pengaruh ritma *circadian* terhadap produk VSCs oral diketahui sebagai berikut. Rerata jumlah gas VSC (satuan ng/10 ml) yang diukur pada waktu pagi, siang dan malam hari disajikan dalam Gambar 1.

Gambar 1 menunjukkan rerata produk gas hydrogen sulfida ( $H_2S$ ) yang terukur dengan alat *OralChroma* pada waktu pagi hari sebesar 1,199 ng/10 ml, siang hari 0,819 ng/10 ml, dan malam hari terdeteksi 0,395 ng/10 ml. Hasil ini menunjukkan bahwa kadar gas  $H_2S$  tertinggi diketahui pada pagi hari. Pengukuran rerata kadar gas metil merkaptan ( $CH_3SH$ ) menunjukkan hasil pada pagi hari sebesar



**Gambar 1.** Rerata produk VSCs yang diukur pada waktu pagi, siang dan malam hari (satuan ng/10 ml).

0,075 ng/10 ml, siang hari 0,068 ng/10ml, dan malam hari diketahui sebesar 0,099 ng/10 ml. Hasil pengukuran kadar gas metil merkaptan tertinggi terlihat pada malam hari. Selanjutnya, hasil pengukuran rerata kadar gas dimetil sulfide ( $[\text{CH}_3]_2\text{S}$ ) pada pagi hari menunjukkan angka 1,166 ng/10 ml, siang hari 1,216 ng/10 ml, dan malam hari 0,830 ng/10 ml. Hasil pengukuran tersebut menunjukkan bahwa kadar gas  $[\text{CH}_3]_2\text{S}$  tertinggi terjadi pada siang hari. Berdasarkan hasil pengukuran kadar VSC oral secara keseluruhan dimungkinkan adanya pengaruh

waktu pengukuran (*circadian*) terhadap produk-produk gas VSC.

Analisis statistik pengaruh ritma *circadian* terhadap produk VSC oral diketahui dari Tabel 1.

Hasil analisis statistik Tabel 1 menunjukkan adanya perbedaan yang sangat bermakna antara ritma *circadian* dan produk gas VSC ( $P=0.000$ ). Dengan adanya perbedaan tersebut maka analisis dilanjutkan dengan uji *post-hoc* LSD dengan derajat kemaknaan 95% seperti tampak pada Tabel 2.

**Tabel 1.** Hasil analisis statistik Anava antara ritma *circadian* dan gas VSC

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	50.859 <sup>a</sup>	9	5.651	4.581	.000
Intercept	34.117	1	34.117	27.658	.000
Gas	50.859	9	5.651	4.581	.000
Error	265.210	215	1.234		
Total	412.802	225			
Corrected Total	316.069	224			

a. R Squared = ,161 (Adjusted R Squared = ,126)

**Tabel 2.** Analisis *post hoc* antara waktu (*circadian*) dan produk VSC oral

	H <sub>2</sub> S pagi	H <sub>2</sub> S siang	H <sub>2</sub> S malam	CH <sub>3</sub> SH pagi	CH <sub>3</sub> SH siang
H <sub>2</sub> S pagi		0,173	0,008 **	0,000**	0,000 **
H <sub>2</sub> S siang	0,173		0,973	0,577	0,569
H <sub>2</sub> S malam	0,080	0,973		0,311	0,301
CH <sub>3</sub> SH pagi	0,008 **	0,577	0,311		0,983
CH <sub>3</sub> SH siang	0,000**	0,569	0,301	0,983	
CH <sub>3</sub> SH malam	0,000**	0,605	0,305	0,938	0,921
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S pagi	0,796	0,218	0,015 *	0,001**	0,001 **
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S siang	0,952	0,163	0,006**	0,000**	0,000 **
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S malam	0,189	0,495	0,166	0,017*	0,016 *

	CH <sub>3</sub> SH malam	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S pagi	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S siang	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S malam
H <sub>2</sub> S pagi	0,000 **	0,796	0,952	0,189
H <sub>2</sub> S siang	0,605	0,218	0,169	0,495
H <sub>2</sub> S malam	0,350	0,015 *	0,006**	0,166
CH <sub>3</sub> SH pagi	0,938	0,001**	0,000 **	0,017*
CH <sub>3</sub> SH siang	0,921	0,001**	0,000 **	0,016*
CH <sub>3</sub> SH malam		0,001**	0,000**	0,021 *
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S pagi	0,001**		0,750	0,286
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S siang	0,000**	0,750		0,170
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S malam	0,021 *	0,286	0,170	

Keterangan : \* bermakna P = 0,05, dan \*\* sangat bermakna P = 0,01

Hubungan yang kuat antara ritma *circadian* dan produk VSC oral diketahui melalui uji korelasi Pearson sebesar  $r = 0,738$ .

## PEMBAHASAN

Halitosis merupakan suatu kondisi yang memerlukan perhatian profesional dari tenaga kesehatan gigi. Pertumbuhan produk komersial anti bau mulut sebagai bukti meningkatnya jumlah populasi yang perhatian dengan kondisi halitosis.<sup>18</sup> Halitosis atau disebut malodor dihasilkan dari bahan-bahan produk metabolisme asam amino bakteri seperti *food debris*, deskuamasi sel mukosa oral, dan leukosit yang dapat berakumulasi di oral yang dapat menimbulkan bau tidak sedap. Metabolit yang dihasilkan tersebut termasuk VSC, indol, skatol, derivat amin dan amonia yang merupakan penyebab utama halitosis. Saat ini para peneliti memfokuskan penelitiannya pada teknik pengukuran kadar gas VSC menggunakan monitoring gas kromatografi dan sulfida yang masih sangat sedikit dilaporkan.<sup>20</sup> Pengukuran kadar halitosis melalui deteksi gas VSC pada penelitian ini menggunakan alat *portable OralChroma* (Abilit, Japan) yang merupakan alat monitor gas kromatografi dan sulfida yang sensitif mengukur gas hidrogen sulfida, metil merkaptan dan dimetil sulfida. Ikawa dk,<sup>11</sup> melaporkan hasil ciptaan dan penggunaan gas kromatografi (Breathtronk,

Japan) yang *capable*, *reliable* dan *visible* dalam mengukur kadar halitosis. Dalam penelitiannya dilakukan pengukuran gas VSC tidak hanya di laboratorium tetapi juga di rumah subyek penelitian. Hasil penelitian dilaporkan bahwa perubahan kadar gas VSC sangat berhubungan dengan asupan makanan dan menyikat gigi.

Hasil pengukuran tiga gas utama VSC oral yang dilakukan pada waktu pagi, siang dan malam hari pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar tertinggi gas hidrogen sulfida (H<sub>2</sub>S) terdeteksi pada pagi hari, kadar gas metil merkaptan (CH<sub>3</sub>SH) tertinggi diketahui pada malam hari, sedangkan kadar tertinggi gas dimetil sulfida ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S) pada siang hari. Hasil data tersebut menegaskan bahwa pengukuran produk gas VSC oral dipengaruhi oleh ritma *circadian*. Selain itu, perbedaan kadar VSC oral tertinggi pada waktu tertentu menunjukkan jenis mikroba oral tertentu yang tumbuh lebih banyak. Data tersebut sesuai dengan laporan Thines dan Harmon<sup>17</sup> bahwa ritma *circadian* mempunyai pengaruh terhadap aktivitas mikrobiologi oral. Kadar tertinggi gas H<sub>2</sub>S yang terjadi pada pagi hari menunjukkan tingginya aktivitas bakteri *Veillonella*, *Actinomyces*, *Prevotella*<sup>21</sup>, bakteri *Peptostreptococcus anaerobius*, *Micros prevotti*, *Eubacterium limosum*, *Bacteroides sp.*, *Centipedia periodontii*, dan *Selenomonas artemidis*.<sup>22</sup> Kadar gas CH<sub>3</sub>SH tertinggi yang terjadi pada malam hari menunjukkan tingginya



aktivitas bakteri *Archaeobacteria*, *Halobacterium*, *Sulfolobus*, *Pyrodictium*, *Methanomicrobium* dan golongan bakteri metanogen lainnya,<sup>23</sup> sedangkan kadar gas  $[\text{CH}_3]_2\text{S}$  tertinggi diketahui pada siang hari mengindikasikan bahwa aktivitas bakteri grup *Pseudomonas*, *Flavobacteria*, dan enis *enterobacteria* tinggi.<sup>24</sup> Data statistik menggunakan uji korelasi Pearson menunjukkan hubungan yang kuat antara pengukuran kadar produk VSC oral dengan ritma *circadian* ( $r = 0,738$ ).

Faktor yang mempengaruhi tingginya kadar halitosis pada subyek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini antara lain subyek perokok, jenis kelamin, kondisi sistemik (menstruasi, konsumsi obat), *oral hygiene* dan makanan-minuman yang dikonsumsi. Perokok mempunyai kadar VSC yang tinggi dan rokok dikategorikan sebagai faktor ekstrinsik penyebab halitosis.<sup>19</sup> Kondisi sistemik subyek seperti kondisi menstruasi dan konsumsi obat-obatan juga menyebabkan tingginya kadar VSC oral. Perbedaan tingkat kebersihan mulut subyek turut pula menentukan tinggi rendahnya kadar gas VSC. Berdasarkan semua data hasil penelitian dan target yang dicapai dalam penelitian ini diketahui bahwa permasalahan penelitian sudah terjawab.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah diuraikan di atas dapat diambil kesimpulan sebagai berikut: 1) Ritma *circadian* berpengaruh terhadap produksi *volatile sulfur compound* oral. Produksi gas  $\text{H}_2\text{S}$  dan  $(\text{CH}_3)_2\text{S}$  berbeda antara pagi, siang dan malam, sedangkan produksi gas  $\text{CH}_3\text{SH}$  berbeda hanya pengukuran siang dan malam hari; 2) Produksi gas  $\text{H}_2\text{S}$  tertinggi pada pagi hari, gas  $\text{CH}_3\text{SH}$  pada malam hari, dan gas  $(\text{CH}_3)_2\text{S}$  pada siang hari.

## DAFTAR PUSTAKA

- Loesche WJ, Kazar C. Microbiology and treatment of halitosis. *Periodontol.* 2001; 28: 256–79.
- Scully C, Porter S, Greenman J. What to do about halitosis. *BMJ.* 1994; 308: 217–8.
- Tangerman A. Halitosis in medicine: a review. *Int Dent J.* 2002; 3: 201–6.
- Lee SS, Zhang WU, Li Y. Halitosis update: a review of causes, diagnoses, and treatments. *J Calif Dent Assoc.* 2007; 35: 258–60, 264–8.
- Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, Takehara T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. *J Periodontol.* 1995; 66: 679–84.
- Yaegaki K, Coil JM. Genuine halitosis, pseudo-halitosis, and halitophobia: classification, diagnosis, and treatment. *Compend Contin Educ Dent.* 2000; (10A): 880–6, 888–9.
- Tsai CC, Chou HH, Wu TL, Yang YH, Ho KY, Wu YM. The levels of volatile sulfur compounds in mouth air from patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2008; 43(2): 186–93.
- Oho T, Yoshida Y, Shimazaki Y, Yamashita Y, Koga T. Characteristics of patients complaining of halitosis and the usefulness of gas chromatography for diagnosing halitosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91: 531–4.
- Porter SR, Scully C. Oral malodor (halitosis). *BMJ.* 2006; 333(7569): 632–5.
- Ueda H, Sato Y, Nakayama T, Hashimoto M, Honda S. Clinical significance of the oral ammonia analyzer ATTAIN for halitosis treatment. In: Abstracts of the 5th International Conference on Breath Odor. Tel Aviv: International Society for Breath Odor Research. 2001; H. 44.
- Ikawa K, Iwakura M, Washio J, Kusano A, Tanda N, Koseki T. *Circadian* changes of volatile sulfur compounds measured by Breathronk. *Intl Congress Series.* 2005; 1284: 427–30.
- Zivkovic B. *Circadian* Quackery. A Blog Around the Clock. Retrieved. 2008, diunduh 23-2-2010.
- Itoh K, Masumori S, Nakajima M, Hayashi M, Sakakibara H, Shimoi K. Differences in micronucleus induction in peripheral blood reticulocytes of mice exposed to N-ethyl-N-nitrosourea at light and dark dosing times. *J Toxicol Sci.* 2012; 37(2): 427–30.
- Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, Reilly D, Price TS, Fitzgerald GA. *Circadian* variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *PNAS.* 2007; 104: 3450–5.

15. Voogel AJ, Koopman MG, Hart AA, van Montfrans GA, Arisz L. *Circadian* rhythms in systemic hemodynamics and renal function in healthy subjects and patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* . 2001; 59(5):1873-80.
16. Hasting M, O'Neil JS, Maywood ES. *Circadian* clock: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrin*. 2012; 213(1): 1-5.
17. Thines B, Harmon FG. Four easy pieces: mechanisms underlying *circadian* regulation of growth and development. *Curr Opin Plant Biol*. 2011; 14(1): 31-7.
18. Suzuki N, Yoneda M, Naito T, Iwamoto T, Hirofuji T. Relationship between halitosis and psychologic status. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 106: 542-7.
19. Al-Ansari JM, Boodai H, Al-Sumait N, Al-Khabbaz AK, Al-Shammari K, Salako N. Factors associated with self-reported halitosis in Kuwaiti patients. *J Dent*. 2006; 34: 444-9.
20. Amano A, Yoshida Y, Oho T, Koga T. Monitoring ammonia to assess halitosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94(6): 692-6.
21. Washio J, Sato T, Koseki T, Takahashi N. Hydrogen sulfide-producing bacteria in tongue biofilm and their relationship with oral malodour. *J Med Microbiol*. 2005; 54: 889-95.
22. Krespi YP, Shrimel MG, Kacker. A. The relationship between oral malodor and volatile sulfur compounds-producing bacteria. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 135(5): 671-6.
23. Pablo J. Metanogenesis. Kuliah Biologi. <http://matakuliahbiologi.blogspot.com/2012/06/metanogenesis.html>. Diunduh Rabu, 14 November 2012.
24. Lucas DD, Prinn RG. Parametric sensitivity and uncertainty analysis of dimethylsulfide oxidation in the clear-sky remote marine boundary layer. *Atmospheric Chem Phy*. 2005; 5(6): 1505-1525.